



⑪ Numéro de publication : **0 511 118 A1**

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑬ Numéro de dépôt : 92401189.3

⑮ Int. Cl. : **A61K 7/48, A61K 7/00**

⑯ Date de dépôt : **24.04.92**

⑭ Priorité : **24.04.91 FR 9105062**

⑯ Inventeur : N'Guyen, Lan Quang
45, avenue Alsace Lorraine
F-92160 Antony (FR)
inventeur : Soudant, Etienne
14, rue Léon Bernard
F-94280 Fresnes (FR)

⑯ Date de publication de la demande :
28.10.92 Bulletin 92/44

⑯ Mandataire : Stalla-Bourdillon, Bernard et al
CABINET NONY & CIE 29, rue Cambacérès
F-75008 Paris (FR)

⑯ Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI NL PT SE

⑯ Demandeur : L'OREAL
14, Rue Royale
F-75008 Paris (FR)

⑯ Utilisation du pyrrolidone carboxylate de lysine et/ou d'arginine comme substance antioxydante
dans une composition cosmétique ou pharmaceutique.

⑯ Utilisation du pyrrolidone carboxylate de lysine et du pyrrolidone carboxylate d'arginine comme
substance antioxydante dans une composition cosmétique et système antioxydant constitué par du
pyrrolidone carboxylate de lysine ou du pyrrolidone carboxylate d'arginine associé à au moins un dérivé
phénolique.
Utilisation dans toutes compositions contenant des corps gras.

EP 0 511 118 A1

Jouve, 18, rue Saint-Denis, 75001 PARIS

H 02321

La présente invention a pour objet l'utilisation du povidone carboxylate de lysine (ci-après povidate de lysine) et/ou du pyrrolidone carboxylate d'arginine (ci-après povidate d'arginine) comme substance antioxydante dans la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique ainsi que l'utilisation du povidate de lysine ou du povidate d'arginine associé à au moins un dérivé phénolique.

On sait que les corps gras ont tendance à s'oxyder, même à température ambiante et cette oxydation (ou rancissement) leur fait acquérir de nouvelles propriétés, notamment gustatives ou olfactives qui sont généralement considérées comme indésirables lorsque ces corps gras sont incorporés, par exemple, dans des compositions alimentaires ou dans des compositions cosmétiques.

Afin de prévenir l'oxydation, les compositions à base de corps gras contiennent des agents protecteurs ou agents antioxydants.

Parmi les antioxydants connus, on peut notamment citer l'acide ascorbique qui agit notamment par absorption directe d'oxygène. L'acide ascorbique présente toutefois l'inconvénient d'être très peu soluble dans les corps gras.

Afin de remédier à cet inconvénient de l'acide ascorbique, il a également été proposé l'utilisation de divers esters d'ascorbate tels que par exemple le stéarate, le palmitate ou le laurate d'ascorbate.

Par ailleurs, on sait qu'en dehors de leurs propriétés antioxydantes propres, les dérivés ascorbiques ont également la propriété d'améliorer l'activité d'agents antioxydants tels que les tocophérols ou l'acide caféïque et ses esters en favorisant la régénération de ces agents antioxydants.

On a également proposé diverses améliorations de ces agents antioxydants binaires du type dérivés ascorbiques + tocophérols ou dérivés ascorbiques + dérivés caféïques, en prévoyant l'addition d'un troisième constituant améliorant encore les effets antioxydants. Parmi les troisièmes constituants de ces systèmes ternaires, on peut notamment citer l'acide p-aminobenzoïque, des phospholipides ou encore des amines.

Il est par ailleurs connu que certains acides aminés possèdent des propriétés antioxydantes, AHMAD M.M., JAOCs, 60(4), 1983, pp.837-840. Les propriétés antioxydantes de ces acides aminés peuvent notamment être renforcées par l'association avec diverses autres substances antioxydantes telles que par exemple l'-tocopherol.

Après diverses études, on a maintenant constaté qu'il était possible d'obtenir une excellente activité antioxydante dans des compositions cosmétiques en utilisant comme substance active du povidate de lysine ou du povidate d'arginine.

Le povidate de lysine ainsi que le povidate d'arginine ont été cités dans la littérature comme constituant des agents hydratants mais n'ont jamais été décrits comme ayant des propriétés antioxydantes.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation du povidate de lysine ou du povidate d'arginine, comme substance antioxydante dans la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique destinée au traitement de la peau et en particulier de son vieillissement.

Le povidate d'arginine ainsi que le povidate de lysine sont connus comme indiqués ci-dessus des produits connus qui ont été décrits par ZANOTTI, Prodotto Chimico, Marzo 1982, pp. 25-28.

Selon l'invention, le povidate d'arginine et/ou de lysine est utilisé dans les compositions cosmétiques à une concentration comprise entre 0,1 et 20 % en poids et de préférence entre 1,5 et 10 % en poids.

Selon une forme de réalisation particulière de l'invention, un effet de synergie de l'action anti-oxydante est obtenu en associant le povidate d'arginine et/ou le povidate de lysine à au moins un dérivé phénolique.

Selon l'invention, les dérivés phénoliques sont constitués par le groupe de composés phénoliques ou polyphénoliques répondant à la définition fonctionnelle suivante :

A une concentration comprise entre 0,1 et 0,2 %, le dérivé phénolique mis en présence de 0,6 % de palmitate d'ascorbate constitue un mélange complété par la vitamine F, qui soumis au test Rancimat à 100°C sous courant d'air de 20 ml/h, présente un temps de résistance à l'oxydation d'au moins de 200 minutes \pm 10 minutes.

Parmi les dérivés phénoliques répondant à cette définition, on peut citer le tocopherol ou l'un de ses dérivés, le butylhydroxytoluène ou l'un des ses dérivés tels que le benzylidène camphre butylhydroxytoluène et les esters ou amides de l'acide caféïque.

Par l'expression "tocopherol", on entend non seulement l'- α -tocopherol mais également le β , γ , ou δ -tocopherol ainsi que leurs mélanges. Parmi les dérivés de tocopherol, on peut citer les précurseurs du tocopherol notamment les esters de tocopherol tels que l'acétate de tocopherol et le nicotinate de tocopherol.

Parmi les esters de l'acide caféïque, on peut notamment citer les alky esters tels que les méthyl, éthyl ou butyl esters et le phytol ester. Parmi les amides de l'acide caféïque, on peut notamment citer les N-alkylamides tels que le N-octyl amide.

Comme ceci sera rapporté ci-après, les études réalisées ont permis de mettre en évidence un important effet de synergie lorsque le povidate d'arginine ou le povidate de lysine était associé à un dérivé phénolique, en particulier à du tocopherol.

Selon cette forme de réalisation de l'invention, le dérivé phénolique est généralement présent à une

concentration comprise entre 0,005 et 5 % en poids et de préférence entre 0,1 et 2 % en poids.

La concentration en pidolate de lysine et/ou d'arginine est généralement comprise entre 0,1 et 20 % par rapport au poids total de la composition.

5 L'efficacité antioxydante a été démontrée par la méthode d'oxydation accélérée de la vitamine F qui est une substance particulièrement sensible à l'oxydation.

Pour l'étude, on utilise le dispositif automatique "Rancimat" de la Société METROHM (A. Seher et al, Fette, Seifen, Anstrichmittel 88(1):1-6 1986).

10 on prépare des mélanges dans la vitamine F avec différentes quantités de tocophérol seul, de pidolate de lysine et de pidolate d'arginine ainsi que des systèmes binaires d'un tocophérol et d'un pidolate de lysine d'une part, et d'un tocophérol et d'un pidolate d'arginine d'autre part, ces mélanges binaires ayant été étudiés à différentes concentrations.

15 On porte chaque échantillon à 100°C, sous un barbotage d'air (20 litres/h). On suit alors en continu la concentration en acides volatils résultant de la dégradation des hydroperoxydes et des aldéhydes de vitamine F, dans une cellule remplie d'eau dans laquelle on plonge une électrode en platine. Cette électrode mesure, en fonction du temps, l'augmentation de la conductivité provoquée par l'augmentation de la concentration d'acides volatils. Le temps d'induction sera déterminé par l'intersection des deux asymptotes de la courbe d'oxydation exponentielle obtenue.

20 Ce temps correspond au temps de latence précédant l'auto-oxydation de la vitamine F. Plus ce temps de latence est long, meilleure est la résistance de la vitamine F à l'auto-oxydation.

25 Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau suivant.

Tocophérol	Pidolate de lysine	Pidolate d'arginine	Temps d'induction en mn
0,1 %	-	-	42
-	0,75 % (2,6 m.mole)	-	126
-	-	0,83% (2,7 m.mole)	54
0,1 %	0,75% (2,6 m.mole)	-	963
0,1 %	1,5 % (5,2 m.mole)	-	1371
0,1 %	-	0,83% (2,7 m.mole)	1845
0,1 %	-	1,66% (5,4 m.mole)	2844

m.mole = millimole

50 Ces résultats montrent clairement que les systèmes binaires présentent une excellente activité antioxydante.

L'invention a également pour objet des compositions contenant des corps gras, celles-ci étant notamment des compositions alimentaires, des compositions cosmétiques ou dermo-pharmaceutiques.

55 Les corps gras présents dans les compositions de l'invention sont par exemple des corps gras d'origine animale telle que la cétine (blanc de baleine), la cire d'abeille, la lanoline, le perhydroxyqualène, l'huile de tortue, etc ; des corps gras végétaux sous forme d'huiles, de graisses ou de cires tels que l'huile d'amande douce, l'huile d'avocat, l'huile d'olive, l'huile de sésame, l'huile de macadamia ; les huiles de coprah ou de palmiste hydrogénées, la beurre de cacao, la cire de Carnauba, la cire de Montana ; ainsi que des huiles synthétiques

constituées par des esters et/ou éthers de glycérol ou de glycol tels que par exemple ceux décrits dans les brevets français n° 75.24656, 75.24657, et 75.24658.

En plus des corps gras plus ou moins oxydables, les compositions cosmétiques ou dermo-pharmaceutiques peuvent contenir des produits sensibles à l'oxydation tels que par exemple de la vitamine F ou du β -carotène.

Les compositions selon l'invention se présentent sous la forme de solutions huileuses, d'émulsions eau-dans-l'huile ou huile-dans-l'eau, de produits solides éventuellement anhydres, de lotions ou de microdispersions, de dispersions vésiculaires, les lipides constitutifs des vésicules pouvant être du type ionique ou non ionique ou bien un mélange de ceux-ci. Elles constituent également des laits pour les soins de la peau, des crèmes (crèmes pour le visage, pour les mains, pour le corps, crèmes antisolaires, crèmes démaquillantes, crèmes fonds de teint), des fonds de teint fluides, des laits démaquillants, des laits antisolaires, des huiles pour le bain, des rouges à lèvres, des fards à paupières, des sticks déodorants, etc ...

Pour l'application par voie topique, les compositions pharmaceutiques selon l'invention comprennent des véhicules et ingrédients nécessaires pour permettre de présenter la composition par exemple sous la forme d'onguents, de crèmes, de laits, de pommades et de solutions huileuses.

Selon une forme de réalisation préférée, les compositions cosmétiques ou dermo-pharmaceutiques se présentent sous une forme destinée à être appliquée par voie topique, en particulier de crèmes destinées à la protection de l'oxydation des lipides de la peau.

Dans les compositions selon l'invention, l'antioxydant tel que défini ci-dessus est généralement présent de sorte que l'on ait les proportions suivantes par rapport au poids total de la composition :

Pidolate d'arginine ou de lysine	0,1 à 20 %
Dérivé phénolique.....	0,005 à 5 %

Les compositions selon l'invention peuvent en outre contenir des composés actifs ou des ingrédients utilisés de façon usuelle dans les compositions mentionnées ci-dessus, tels que des agents tensio-actifs, des colorants, des parfums, des produits astringents, des produits absorbant l'ultraviolet, des solvants organiques. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

On va maintenant donner à titre d'illustration plusieurs exemples de compositions selon l'invention.

<u>EXEMPLE 1 : Crème hydratante</u>	%
Pidolate de lysine.....	5,0
Lanolate de Mg.....	3,0
Alcool de lanoline.....	5,0
Huile de vaseline.....	27,0
Vaseline.....	15,0
Parahydroxybenzoate de méthyle.....	0,2
Parahydroxybenzoate de propyle.....	0,1
Eau déminéralisée qsp.....	100,0

50

55

	<u>EXEMPLE 2 : Crème protectrice de jour</u>	%
5	Pidolate d'arginine.....	10,0
	Stéarate de glycérol auto-émulsionnable.....	3,0
	Alcool cétylique.....	0,5
	Alcool stéarylque.....	0,5
10	Huile de vaseline.....	12,0
	Huile de sésame.....	10,0
	Acide stéarique.....	3
	Parahydroxybenzoate de méthyle.....	0,2
15	Parahydroxybenzoate de propyle.....	0,1
	Parfum.....	0,3
	Eau déminéralisée qsp.....	100
20	<u>EXEMPLE 3 : Crème protectrice hydratante</u>	%
	Pidolate de lysine.....	10,0
	Tocophérols.....	1,0
25	Vitamine E Acétate.....	1,0
	Stéarate de glycérol.....	3,0
	Alcool stéarylque.....	0,5
30	Acide stéarique.....	2,0
	Perhydrosqualène.....	12,0
	Huile de silicone volatil.....	5,0
	Parahydroxybenzoate de méthyle.....	0,2
35	Parahydroxybenzoate de propyle.....	0,1
	Parfum.....	0,3
	Eau déminéralisée qsp.....	100,0
40	<u>EXEMPLE 4 : Crème protectrice pour les mains</u>	%
	Pidolate d'arginine.....	1,5
	Caféate de méthyle.....	0,4
45	Tween 60 (Monostéarate de sorbitan polyoxyéthyléné à 20 moles d'oxyde d'éthylène).....	2,0
	Alcool cétylique.....	1,0
50	Myristate d'isopropyle.....	3,0
	Huile de vaseline.....	7,0
	Huile de silicone volatil.....	7,0
	Parahydroxybenzoate de méthyle.....	0,2
55	Parahydroxybenzoate de propyle.....	0,1
	Eau déminéralisée qsp.....	100,0

<u>EXEMPLE 5 : Dispersion vésiculaire</u>		%
5	Pidolate de lysine.....	1,0
5	α -tocophérol.....	0,05
5	Lécithine de soja hydrogénée.....	1,8
10	Cholestérol.....	0,9
10	Lipacide palmitoyl collagénique.....	0,3
10	Glycérine.....	3,0
10	Huile de macadamia.....	15,0
15	Huile de silicone volatil.....	10,0
15	Polymère carboxyvinyle vendu sous la dénomination de "CARBOPOL 940" par la Société GOODRICH.....	0,6
15	Parahydroxybenzoate de méthyle.....	0,2
20	Triéthanolamine.....	qs pH = 6
20	Eau déminéralisée qsp.....	100,0
25	Revendications	
30	1. Utilisation du pyrrolidone carboxylate de lysine (pidolate de lysine) et/ou du pyrrolidone carboxylate d'arginine (pidolate d'arginine) comme substance antioxydante dans la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, destinée au traitement de la peau et en particulier de son vieillissement.	
35	2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le pidolate de lysine et/ou d'arginine est présent dans la composition à une concentration comprise entre 0,1 et 20 % en poids.	
35	3. Utilisation selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée par le fait que le pidolate de lysine et/ou d'arginine est associé à au moins un dérivé phénolique.	
40	4. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée par le fait que le dérivé phénolique est le tocophérol ou l'un de ses dérivés, le butylhydroxytoluène, ou l'un de ses dérivés tels que le benzylidène camphre butylhydroxytoluène et les esters ou amides de l'acide caférique.	
45	5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée par le fait que le tocophérol est choisi parmi l' α -tocophérol, le β -tocophérol, le γ -tocophérol, le δ -tocophérol et leurs mélanges.	
45	6. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée par le fait que le dérivé de tocophérol est choisi parmi l'acétate de tocophérol et le nicotinate de tocophérol.	
50	7. Utilisation selon les revendications 3 à 6, caractérisée par le fait que le dérivé phénolique est présent à une concentration comprise entre 0,005 et 5 % en poids.	
50	8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée par le fait que le pidolate d'arginine et/ou le pidolate de lysine est présent à une concentration comprise entre 0,1 et 20 % en poids.	
55	9. Composition cosmétique ou pharmaceutique caractérisée par le fait qu'elle contient en tant que substance antioxydante l'association suivante :	
55	Pidolate d'arginine et/ou de lysine	0,1 à 20 %
55	Dérivé(s) phénolique(s)	0,005 à 5 %

- les pourcentages étant exprimés en poids par rapport au poids total de la composition.

10. Composition selon la revendication 9, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme d'une crème destinée à la protection de l'oxydation des lipides de la peau.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 92 40 1189

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. CLS)						
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée							
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, vol. 10, no. 182 (C-356)[2238], 25 juin 1986; & JP-A-61 30 509 (SHISEIDO CO., LTD) 12-02-1986 * Résumé * ----	1,7-8, 10	A 61 K 7/48 A 61 K 7/00						
A	PARFUMS, COSMETIQUES, AROMES, no. 93, juin-juillet 1990, pages 93-99, Paris, FR; M. DESRAME et al.: "L'acide pyrrolidone carboxylique et ses dérivés dans l'industrie cosmétique" * Pages 97-98, paragraphes: "Lysine PCA", "Arginine PCA" *	1,7-8, 10							
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, vol. 5, no. 136 (C-69[808]), 28 août 1981; & JP-A-56 71 020 (SHISEIDO) 13-06-1981 * Résumé * -----	1,7-8, 10							
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CLS)						
			A 61 K						
<p>Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Lieu de la recherche</td> <td style="width: 33%;">Date d'achèvement de la recherche</td> <td style="width: 33%;">Demandeur</td> </tr> <tr> <td>LA HAYE</td> <td>03-07-1992</td> <td>FISCHER J.P.</td> </tr> </table>				Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Demandeur	LA HAYE	03-07-1992	FISCHER J.P.
Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Demandeur							
LA HAYE	03-07-1992	FISCHER J.P.							
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant							
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrêté-plan technologique O : divulgation non-littérale P : document intercalaire									